

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 473/08

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 25 12 886 A 1

BT

11

Offenlegungsschrift 25 12 886

21

Aktenzeichen:

P 25 12 886.3-44

22

Anmeldetag:

24. 3. 75

43

Offenlegungstag:

30. 9. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Neue Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittelpräparate

71

Anmelder:

Fa. Johann A. Wülfing, 4040 Neuss

72

Erfinder:

Credner, Karl, Dr.med., 4044 Kaarst; Geisel, Berthold, 3212 Gronau; Brenner, Günter, Dr., 4041 Grefrath; Tauscher, Manfred, Dipl.-Chem. Dr., 3212 Gronau

56

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-OS 21 42 418

=FR 21 01 120

=GB 13 68 251

DT-OS 23 35 764

=FR 21 92 825

FR 20 40 679

FR 20 43 482

FR 20 96 978

FR 22 02 686

DT 25 12 886 A 1

J 540 C (J/gS)

24. März 1975

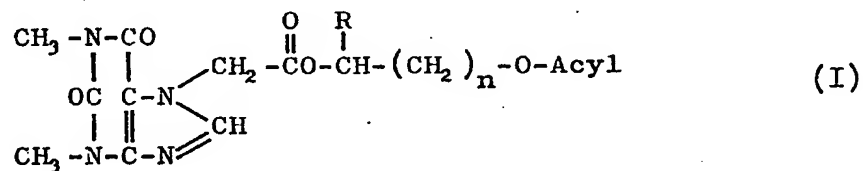
PA-36

JOHANN A. WÜLFING

404 Neuss a. Rhein

"Neue Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittelpräparate"

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure der nachstehenden Formel I



in der R Wasserstoff oder die Methylgruppe darstellt, n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und "Acyl" die Reste Nicotinoyl-, 3-Methylpyrazol-5-carboyl-, 5-n-Butyl-pyridin-2-carboyl-, [2-(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionyl]-, 2-Acetoxybenzoyl- und Theophyllinyl-7-acetyl- bedeutet.

Diese Ester der Theophyllin-7-essigsäure zeichnen sich durch eine Vielzahl von wertvollen pharmakologischen und biochemischen Eigen-

609840/1059

2512886

schaften aus. Insbesondere zeigen sie eine hochsignifikante lipolysehemmende Wirkung, die im Gegensatz zu den meisten anderen Lipolysehemmern nicht die Erscheinung des Rebound-Effektes provozieren. Die Tatsache, daß die esterartig gebundenen biologisch aktiven Carbonsäuren im Gegensatz zu ihrer freien Form und ihren Salzen durch körpereigene Esterasen nur sehr langsam abgespalten werden, verleiht den erfindungsgemäßen Verbindungen einen hervorragenden substanzeigenen Retardeffekt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

- a) einen Halogenalkylelessigsäureester der einen Säurekomponente mit dem Alkalisalz der entsprechenden zweiten Säurekomponente in polaren Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen umsetzt, oder
- b) das Chlorid der entsprechenden zweiten Säurekomponente mit dem Theophyllinyl-7-essigsäure- ω -hydroxyalkylester in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie z.B. sekundären oder tertiären Aminen oder Pyridin, in geeigneten Lösungsmitteln, wie Benzol, bei höherer Temperatur umsetzt, oder
- c) Theophyllin-7-methylen-carboylchlorid mit einem ω -Hydroxyalkylester der zweiten Säurekomponente in geeigneten Kondensationsmitteln, wie z.B. Pyridin, bei Raumtemperatur reagieren läßt, oder
- d) Theophyllinyl-7-essigsäure mit dem Chlormethylester der entsprechenden zweiten Säurekomponente in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie z.B. Pyridin oder Triäthylamin, bei Raumtemperatur umsetzt.

609840/1059

2512886

Vorzugsweise wird die Verfahrensvariante (a) derart ausgeführt, daß man einen Halogenalkyl-theophyllinyl-7-essigsäureester mit einem Alkalisalz der den Rest "Acyl" in Formel I liefernden zweiten Säurekomponente zur Reaktion bringt.

Die Erfindung betrifft auch Arzneipräparate, die mindestens eine Verbindung der Formel I als Wirkstoff enthalten, gegebenenfalls in Kombination mit pharmakologisch zulässigen Träger- und Hilfsstoffen.

Folgende Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung.

B e i s p i e l 1

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-2-(5-n-butyl-pyridin-2-carboxyloxy)-äthan

10,05 g 5-n-Butyl-pyridin-2-carboxylchlorid-hydrochlorid, 14,11 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -hydroxyäthylester und 250 ml Benzol werden unter Rühren zum Sieden erhitzt und innerhalb zwei Stunden mit 15,8 g Pyridin versetzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 100 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 21,1 g eines rotbraunen Öls. Das aus Wasser umkristallisierte Produkt ist reinweiß und hat einen Schmelzpunkt von 129°C .

IR (KBr) ν : 1750 und 1728 (Ester)

| | | | | |
|----------------------|-------|------|-------|-------|
| Elementaranalyse: | C | H | N | O |
| | % | % | % | % |
| $C_{21}H_{25}N_5O_6$ | | | | |
| ber.: | 56,88 | 5,68 | 15,79 | 21,65 |
| gef.: | 57,01 | 5,67 | 15,64 | 21,45 |

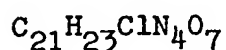
Beispiel 2

1-Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy-2-2-(4'-chlorphenoxy)-2-methyl-propionyloxy-äthan

26,2 g Theophyllinyl-7-essigsäure werden in 55 ml 2n KOH gelöst und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 250 ml Dimethylformamid suspendiert und nach Zugabe von 27,7 g 2-(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure-β-chloräthylester 6 Stunden unter Rühren auf 120°C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 400 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 150 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 39,4 g eines bräunlichen Öls. Die Verbindung wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält ein leicht gelbes, zähes Öl.

IR (Film) ν : 1736 (Ester)

Elementaranalyse



| | C | H | Cl | N | O |
|-------|-------|------|------|-------|-------|
| | % | % | % | % | % |
| ber.: | 52,67 | 4,84 | 7,40 | 11,70 | 23,39 |
| gef.: | 52,62 | 4,81 | 7,26 | 11,66 | 23,70 |

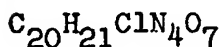
B e i s p i e l 3

1- $\sqrt{\text{Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy}}$ -2- $\sqrt{2}$ -(4'-chlorphenoxy)-
2-methyl-propionyloxy $\sqrt{7}$ -methan

6,6 g Theophyllinyl-7-essigsäure, 4,1 g Triäthylamin und 7,3 g $\sqrt{2}$ -(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionsäure-chlormethylester $\sqrt{7}$ werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 100 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 9,3 g dunkelbraune Kristalle. Das aus Wasser umkristallisierte Produkt ist reinweiß und schmilzt bei 107°C .

IR (KBr) $\sqrt{7}$: 1755 (Ester)

Elementaranalyse



| | C | H | Cl | N | O |
|-------|-------|------|------|-------|-------|
| | % | % | % | % | % |
| ber.: | 51,68 | 4,55 | 7,63 | 12,05 | 24,09 |
| gef.: | 51,43 | 4,49 | 7,55 | 11,92 | 24,20 |

B e i s p i e l 4

2512886

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan

56,5 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -hydroxyäthylester, 32 ml Pyridin und 500 ml Chloroform werden unter Rühren innerhalb einer Stunde mit 42 g Nicotinoylchlorid-hydrochlorid, gelöst in 200 ml Chloroform und 32 ml Pyridin, versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird mit 500 ml Wasser ausgeschüttelt und die Chloroformphase am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 77,1 g fast weiße Kristalle. Das aus Wasser umkristallisierte Produkt schmilzt bei 187°C.

IR (KBr) ν : 1715 und 1740 (Ester)

Elementaranalyse

| $C_{17}H_{17}N_5O_6$ | C | H | N | O |
|----------------------|-------|------|-------|-------|
| | % | % | % | % |
| ber.: | 52,72 | 4,42 | 18,08 | 24,78 |
| gef.: | 52,73 | 4,52 | 18,04 | 24,68 |

B e i s p i e l 5

2-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-3-(nicotinoyloxy)-propan

15,03 g Nicotinsäure-2-hydroxy-propylester werden in 100 ml Pyridin gelöst und unter Rühren tropfenweise innerhalb einer Stunde mit 21,33 g Theophyllinyl-7-methylen-carboxylchlorid in 250 ml Chloroform versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in 400 ml Chloroform aufge-

609840/1059

2512886

nommen und 3 mal mit je 100 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 28,1 g bräunliches Kristallisat. Das aus Essigsäureäthylester unkristallisierte Produkt schmilzt bei 137°C .

IR (KBr) \curvearrowright : 1719 und 1769 (Ester)

Elementaranalyse

| | | | | |
|--|-------|------|-------|-------|
| $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$ | C | H | N | O |
| | % | % | % | % |
| ber.: | 53,86 | 4,77 | 17,45 | 23,92 |
| gef.: | 53,83 | 4,88 | 17,36 | 23,91 |

B e i s p i e l 6

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-2-(3-methylpyrazol-5-carboxyloxy)-äthan

3,15 g 3-Methyl-pyrazol-5-carbonsäure werden in 25 ml in KOH gelöst und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dimethylformamid suspendiert und nach Zugabe von 6,0 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -chloräthylester 8 Stunden unter Rühren auf 135°C erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 150 ml Chloroform aufgenommen und 3 mal mit je 50 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7,4 g gelbbraunen Schaum. Das aus Wasser unkristallisierte Produkt ist reinweiß und schmilzt bei $153/154^\circ\text{C}$.

IR (KBr) \checkmark : 1740 und 1720 (Ester)

Elementaranalyse

| | | | | |
|----------------------|-------|------|-------|-------|
| $C_{16}H_{18}N_6O_6$ | C | H | N | O |
| | % | % | % | % |
| ber.: | 49,23 | 4,65 | 21,53 | 24,59 |
| gef.: | 49,05 | 4,71 | 21,33 | 24,58 |

B e i s p i e l 7

2-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-1-(2-acetoxycarbonyl-oxy)-äthan

25,4 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -hydroxyäthylester, 32 ml Pyridin und 250 ml Benzol werden unter Rühren innerhalb einer Stunde mit 20 g 2-Acetoxybenzoylchlorid in 200 ml Benzol versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Chloroform aufgenommen, 3 mal mit je 100 ml wässriger Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformphase wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 32,8 g eines rotbraunen zähen Öls. Nach säulenchromatographischer Reinigung werden 23,7 g eines öligen Reinproduktes erhalten.

IR (Film) \checkmark : = 1756, 1763 (Esterbanden)

Elementaranalyse

| | | | | |
|----------------------|-------|------|-------|-------|
| $C_{20}H_{20}N_4O_8$ | C | H | N | O |
| | % | % | % | % |
| ber.: | 54,05 | 4,54 | 12,61 | 28,80 |
| gef.: | 54,11 | 4,45 | 12,58 | 28,91 |

B e i s p i e l 8

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboxyloxy)-2-(2-acetoxybenzoyloxy)-
äthan

25,4 g Theophyllinyl-7-essigsäure- β -hydroxyäthylester,
20,0 g 2-Acetoxybenzoylchlorid, 20 g Triäthylamin und 600 ml
Methylenchlorid werden 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Nach beendeter Reaktion wird 3 mal mit je 250 ml gesättigter
 NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die über Na_2SO_4 getrocknete Methy-
lenchloridphase wird am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel
befreit. Man erhält 33,5 g eines rötlichen Öls. Das aus Essig-
säureäthylester kristallisierte Produkt ist rosafarben und
schmilzt bei 114 bis 119°C.

Elementaranalyse:

| $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$ | C | H | N | O |
|--|-------|------|-------|-------|
| | % | % | % | % |
| ber.: | 54,04 | 4,54 | 12,61 | 28,80 |
| gef.: | 53,96 | 4,51 | 12,41 | 28,72 |

B e i s p i e l 9

1-(Theophyllinyl-7-methylencarboyloxy)-4-(nicotinoyloxy)-butan

18,8g Butan-(1)-[theophyllinyl-(7)-methylencarboyloxy]/-(4)-ol,
 25 ml Pyridin und 360 ml Methylenchlorid werden unter Rühren in-
 nerhalb einer Stunde mit 21 g Nicotinoylchlorid-hydrochlorid -
 gelöst in 25 ml Pyridin und 200 ml Methylenchlorid - versetzt
 und 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reak-
 tion wird 3 mal mit je 250 ml Na_2CO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Die
 über Na_2SO_4 getrocknete Methylenchloridphase wird am Rotations-
 verdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 30,1 g eines
 gelblichen Öls, das durch Ansäuern mit alkoholischer Naphtha-
 lin-1,5-disulfonsäure in das Salz übergeführt wird. Das aus
 Alkohol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 148 bis 150°C.

Elementaranalyse:

| | C | H | N | O |
|--|-------|------|-------|-------|
| | % | % | % | % |
| $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6$ | | | | |
| ber.: | 54,96 | 5,05 | 16,85 | 23,14 |
| gef.: | 54,88 | 5,06 | 16,74 | 23,08 |

Pharmakologische Untersuchungen

Die günstigen pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen werden im folgenden am Beispiel des 1-(Theophyllinyl-7-methylencarboyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthans (Beispiel 4) geschildert.

Diese Verbindung wurde im Tierversuch an Ratten auf Beeinflussung der Fettstoffwechselfparameter FFS (freie Fettsäuren), TG (Triglyceride) und Serumcholesterin untersucht. Es wurden sowohl Dosis-Wirkungs- als auch Zeit-Wirkungsuntersuchungen durchgeführt.

Wie aus den beiliegenden Tabellen I bis III zu ersehen ist, werden die FFS durch Dosen bis zu 50 mg/kg signifikant gesenkt. Serum-Triglyceride und das Serum-Cholesterin werden ebenfalls in signifikanter Weise erniedrigt (300 mg/kg) (vgl. Tabellen IV und V), das Serum-Cholesterin allerdings nur kurzfristig (eine Stunde) (vgl. Tabelle VI).

Die interessantesten Ergebnisse wurden bei der Untersuchung der Zeit-Wirkungsverhältnisse im Vergleich mit äquimolekularen Dosen Nicotinsäure erhalten (vgl. Tabellen VII und VIII und Fig. 1). Hierbei zeigte sich, daß der bekannte "Rebound-Effekt" der Nicotinsäure auf die FFS nach äquimolekularen Dosen der erfindungsgemäßen Verbindung 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan innerhalb einer Beobachtungszeit von 8 Stunden nicht auftritt. Nach Applikation der reinen Säure findet dagegen bereits von der zweiten Stunde an ein ständiger Anstieg der

FFS statt (vgl. Fig. 1). Darüber hinaus zeigen die FFS-Werte nach Gabe der Verbindung der Erfindung zwischen der vierten und fünften Stunde einen nochmaligen erheblichen Abfall unter die Ausgangswerte. Da die Serum-Triglyceride in weitem Maße von der FFS-Konzentration im Plasma abhängen, ist zu vermuten, daß auch die TG durch diesen Ester langfristig gesenkt werden.

T a b e l l e I

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion
1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-
äthan 50 mg/kg p.o., 1 Stunde vor Töten

Freie Fett-
säuren

| Tier-Nr. | Gewicht/g | $\mu\text{val/ml}$ | |
|----------------|------------|--------------------|--|
| 1 | 190 | 0,89 | <u>KONTROLLE</u> (gereinigtes Polyäthy- lenoxid MG= ca. 400) |
| 2 | 200 | 0,80 | |
| 3 | 225 | 0,96 | |
| 4 | 185 | 0,90 | |
| 5 | 205 | 1,02 | |
| \bar{n}_5 | <u>201</u> | <u>0,91</u> | |
| 1 | 205 | 0,69 | 1-(Theophyllinyl-7-me- thylen-carboyloxy)-2- (nicotinoyloxy)-äthan 50 mg/kg p.o. 1 Std. vor Töten <u>$p < 0,01$</u> |
| 2 | 220 | 0,84 | |
| 3 | 210 | 0,56 | |
| 4 | 200 | 0,48 | |
| 5 | 185 | 0,59 | |
| 6 | 180 | 0,87 | |
| 7 | 160 | 1,06 | |
| 8 | 195 | 0,41 | |
| 9 | 155 | 0,53 | |
| 10 | 200 | 0,62 | |
| \bar{n}_{10} | <u>191</u> | <u>0,67</u> | |

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion
1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-
äthan 100 mg/kg p.o., 1 Std. vor Töten

| Freie Fett- säuren | | | |
|-----------------------|------------|-------------|---|
| Tier-Nr. | Gewicht/g | µval/ml | |
| 1 | 190 | 1,06 | <u>KONTROLLE</u> (gereinigtes Poly- äthylenoxid MG = ca. 400) |
| 2 | 180 | 1,18 | |
| 3 | 175 | 1,05 | |
| 4 | 155 | 1,23 | |
| \bar{n}_4 | <u>175</u> | <u>1,13</u> | |
| 1 | 210 | 0,51 | 1-(Theophyllinyl-7- methylen-carboxyloxy)- 2-(nicotinoyloxy)- äthan 100 mg/kg p.o. 1 Std. vor Töten <u>p < 0,001</u> |
| 2 | 160 | 0,64 | |
| 3 | 210 | 0,59 | |
| 4 | 180 | 0,51 | |
| 5 | 170 | 0,62 | |
| 6 | 190 | 0,53 | |
| 7 | 180 | 0,46 | |
| 8 | 210 | 0,46 | |
| 9 | 185 | 0,89 | |
| \bar{n}_9 | <u>188</u> | <u>0,58</u> | |

T a b e l l e III

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion
1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-
äthan 200 mg/kg p.o., 1 Std. vor Töten

| Freie Fett- säuren | | | |
|-----------------------|------------|-------------|--|
| Tier-Nr. | Gewicht/g | μval/ml | |
| 1 | 230 | 0,85 | <u>KONTROLLE</u> (geräinigtes Poly- äthylenoxid MG = ca. 400) |
| 2 | 235 | 1,00 | |
| 3 | 220 | 0,89 | |
| 4 | 220 | 0,95 | |
| 5 | 210 | 0,81 | |
| \bar{n}_5 | <u>223</u> | <u>0,90</u> | |
| 1 | 225 | 0,46 | 1-(Theophyllinyl-7- methylen-carboyloxy)- 2-(nicotinoyloxy)- äthan 200 mg/kg p.o. 1 Std. vor Töten <u>p < 0,001</u> |
| 2 | 200 | 0,53 | |
| 3 | 230 | 0,47 | |
| 4 | 230 | 0,51 | |
| 5 | 210 | 0,47 | |
| 6 | 230 | 0,47 | |
| 7 | 220 | 0,56 | |
| 8 | 235 | 0,40 | |
| 9 | 210 | 0,64 | |
| 10 | 235 | 0,44 | |
| \bar{n}_{10} | <u>223</u> | <u>0,50</u> | |

T a b e l l e IV

(Methode: Boehringer Testbesteck)

Ratten ♂, 17 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion

1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-

äthan 300 mg/kg per os, 1 Std. vor Töten

| Serum- Triglyceride | | | |
|------------------------|------------|-------------|--|
| Tier-Nr. | Gewicht/g | mg % | |
| 1 | 260 | 84,5 | <u>KONTROLLE</u> (gereinigtes Poly- äthylenoxid MG = ca. 400) |
| 2 | 230 | 57,3 | |
| 3 | 260 | 78,8 | |
| 4 | 260 | 83,1 | |
| 5 | 270 | 67,3 | |
| 6 | 160 | 38,7 | |
| 7 | 240 | 106,0 | |
| 8 | 220 | 68,7 | |
| 9 | 280 | 90,2 | |
| 10 | 240 | 71,6 | |
| \bar{n}_{10} | <u>242</u> | <u>74,6</u> | |
| 1 | 250 | 40,1 | 1-(Theophyllinyl-7- methylen-carboxyloxy)- 2-(nicotinoyloxy)- äthan 300 mg/kg per os 1 Std. vor Töten <u>p < 0,05</u> |
| 2 | 240 | 55,8 | |
| 3 | 260 | 55,8 | |
| 4 | 240 | 48,7 | |
| 5 | 230 | 50,1 | |
| 6 | 200 | 85,9 | |
| 7 | 230 | 54,4 | |
| 8 | 230 | 70,2 | |
| 9 | 240 | 30,1 | |
| 10 | 240 | 48,7 | |
| \bar{n}_{10} | <u>236</u> | <u>54,0</u> | |

Tabelle V

Serum-Cholesterin-Bestimmung

(Enzymatischer Farbtest)

Ratten ♂, 17 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion
1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-
äthan 300 mg/kg p.o. 1 Std. vor Töten

| Cholesterin | | | |
|----------------|------------|--------------|---|
| Tier-Nr. | Gewicht/g | mg % | |
| 1 | 175 | 65,55 | <u>KONTROLLE</u> (gereinigtes Poly- äthylenoxid MG = ca. 400, 1 Std. vor Töten) |
| 2 | 185 | 62,93 | |
| 3 | 190 | 52,44 | |
| 4 | 175 | 64,24 | |
| 5 | 180 | 49,82 | |
| 6 | 170 | 65,55 | |
| 7 | 185 | 77,35 | |
| 8 | 160 | 72,11 | |
| 9 | 165 | 66,86 | |
| 10 | 155 | 76,04 | |
| \bar{n}_{10} | <u>164</u> | <u>65,29</u> | |
| 1 | 175 | 38,02 | 1-(Theophyllinyl-7- methylen-carboxyloxy)- 2-(nicotinoyloxy)- äthan 300 mg/kg p.o. 1 Std. vor Töten <u>p < 0,001</u> |
| 2 | 160 | 43,26 | |
| 3 | 160 | 47,20 | |
| 4 | 175 | 52,44 | |
| 5 | 130 | 41,95 | |
| 6 | 140 | 39,33 | |
| 7 | 190 | 41,95 | |
| 8 | 175 | 45,89 | |
| 9 | 175 | 56,37 | |
| 10 | 180 | 61,62 | |
| \bar{n}_{10} | <u>166</u> | <u>46,80</u> | |

Serum-Cholesterin-Bestimmung

Ratten ♂, 5 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion

1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-

äthan ----- 300 mg/kg p.o., 3 Std. vor Töten

Cholesterin

| Tier-Nr. | Gewicht/g | mg % | |
|----------------|-----------|--------------|--|
| 1 | 245 | 68,22 | <u>KONTROLLE</u> 3 Std. vor Töten (Methylcellulose) |
| 2 | 230 | 58,88 | |
| 3 | 240 | 63,55 | |
| 4 | 225 | 55,14 | |
| 5 | 205 | 69,16 | |
| 6 | 220 | 56,07 | |
| 7 | 220 | 72,90 | |
| 8 | 240 | 71,03 | |
| 9 | 230 | 61,68 | |
| 10 | 210 | 69,16 | |
| \bar{n}_{10} | 227 | <u>64,58</u> | |
| 1 | 235 | 48,58 | 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan 300 mg/kg p.o. 3 Std. vor Töten <u>p > 0,05</u> |
| 2 | 220 | 60,74 | |
| 3 | 200 | 67,28 | |
| 4 | 230 | 64,48 | |
| 5 | 205 | 63,54 | |
| 6 | 240 | 63,54 | |
| 7 | 230 | 57,00 | |
| 8 | 210 | 53,26 | |
| 9 | 190 | 60,74 | |
| 10 | 190 | 53,26 | |
| \bar{n}_{10} | 215 | <u>59,24</u> | |

Tabelle VII

2512886

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion

Nicotinsäure 95,4 mg/kg 1, 2, 3 und 5 Std. vor Töten

(95,4 mg/kg Nicotinsäure = äquimol. 300 mg/kg 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan)

Freie
Fettsäuren

| Tier-Nr. | Gewicht/g | $\mu\text{val/ml}$ | |
|----------------|------------|--------------------|--|
| 1 | 190 | 1,10 | <u>KONTROLLE</u> (Methylcellulose) |
| 2 | 195 | 1,16 | |
| 3 | 205 | 0,95 | |
| 4 | 225 | 1,17 | |
| 5 | 210 | 1,17 | |
| 6 | 195 | 0,90 | |
| 7 | 205 | 1,07 | |
| 8 | 210 | 1,21 | |
| 9 | 200 | 1,31 | |
| 10 | 200 | 1,07 | |
| \bar{n}_{10} | <u>204</u> | 1,11 | |
| 1 | 250 | 0,51 | Nicotinsäure 95,4 mg/kg p.o. <u>1 Std. vor Töten</u> <u>$p < 0,001$</u> |
| 2 | 245 | 0,42 | |
| 3 | 260 | 0,79 | |
| 4 | 225 | 0,64 | |
| 5 | 255 | 0,48 | |
| 6 | 205 | 0,43 | |
| 7 | 200 | 0,41 | |
| 8 | 175 | 0,41 | |
| 9 | 220 | 0,58 | |
| \bar{n}_9 | <u>204</u> | <u>0,52</u> | |

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion
Nicotinsäure 95,4 mg/kg 1, 2, 3 und 5 Std. vor Töten

(95,4 mg/kg Nicotinsäure = äquimol. 300 mg/kg 1-(Theophyllinyl-
7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan)

Freie
Fettsäuren

| Tier-Nr. | Gewicht/g | $\mu\text{val/ml}$ | |
|----------------|------------|--------------------|--|
| 1 | 195 | 0,58 | Nicotinsäure 95,4 mg/kg p.o. <u>2 Std. vor Töten</u> <u>$p < 0,001$</u> |
| 2 | 160 | 0,64 | |
| 3 | 180 | 0,41 | |
| 4 | 175 | 0,75 | |
| 5 | 180 | 0,44 | |
| 6 | 160 | 0,52 | |
| 7 | 165 | 0,59 | |
| 8 | 170 | 0,41 | |
| 9 | 185 | 0,42 | |
| 10 | 190 | 0,50 | |
| \bar{n}_{10} | <u>176</u> | <u>0,50</u> | |
| 1 | 185 | 0,48 | Nicotinsäure 95,4 mg/kg p.o. <u>3 Std. vor Töten</u> <u>$p < 0,001$</u> |
| 2 | 190 | 0,69 | |
| 3 | 185 | 0,67 | |
| 4 | 170 | 0,54 | |
| 5 | 200 | 0,66 | |
| 6 | 185 | 0,57 | |
| 7 | 190 | 0,52 | |
| 8 | 215 | 0,42 | |
| 9 | 205 | 0,75 | |
| 10 | 210 | 0,75 | |
| \bar{n}_{10} | <u>194</u> | <u>0,61</u> | |

Fortsetzung T a b e l l e VII

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion

Nicotinsäure 95,4 mg/kg 1, 2, 3 und 5 Std. vor Töten

(95,4 mg/kg Nicotinsäure = äquimol. 300 mg/kg 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan)

Freie
Fettsäuren

| Tier-Nr. | Gewicht/g | $\mu\text{val/ml}$ | |
|----------------|------------|--------------------|-------------------------|
| 1 | 165 | 0,37 | |
| 2 | 165 | 0,65 | |
| 3 | 190 | 1,54 | |
| 4 | 205 | 1,21 | |
| 5 | 190 | 1,29 | Nicotinsäure |
| 6 | 195 | 0,72 | 95,4 mg/kg p.o. |
| 7 | 205 | 0,69 | <u>5 Std. vor Töten</u> |
| 8 | 170 | 1,13 | <u>p > 0,05</u> |
| 9 | 160 | 1,13 | |
| 10 | 160 | 1,02 | |
| \bar{n}_{10} | <u>181</u> | <u>0,98</u> | |

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion,
1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-
äthan 300 mg/kg p.o., 1, 2, 3, 4 Std. vor Töten

Freie
Fettsäuren

| Tier-Nr. | Gewicht/g | μval/ml | |
|----------------|------------|-------------|-------------------|
| 1 | 250 | 0,78 | |
| 2 | 250 | 0,85 | |
| 3 | 260 | 0,81 | |
| 4 | 260 | 0,91 | |
| 5 | 300 | 0,93 | |
| 6 | 260 | 0,94 | |
| 7 | 260 | 1,10 | |
| 8 | 230 | 1,03 | |
| 9 | 270 | 0,96 | |
| 10 | 250 | 1,06 | |
| 11 | 207 | 0,83 | |
| 12 | 190 | 1,16 | <u>KONTROLLE</u> |
| 13 | 220 | 1,10 | (Methylcellulose) |
| 14 | 193 | 0,85 | |
| 15 | 182 | 1,24 | |
| 16 | 225 | 0,90 | |
| 17 | 215 | 0,83 | |
| 18 | 210 | 1,06 | |
| 19 | 265 | 1,27 | |
| 20 | 220 | 1,20 | |
| \bar{n}_{20} | <u>236</u> | <u>0,99</u> | |

Fortsetzung T a b e l l e VIII

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion
 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-
 äthan 300 mg/kg p.o., 1, 2, 3, 4 Std. vor Töten

| Freie Fettsäuren | | | |
|---------------------|------------|-------------|---|
| Tier-Nr. | Gewicht/g | μval/ml | |
| 1 | 270 | 0,53 | 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)- 2-(nicotinoyloxy)- äthan 300 mg/kg p.o. 1 Std. vor Töten <u>p < 0,001</u> |
| 2 | 280 | 0,48 | |
| 3 | 250 | 0,50 | |
| 4 | 230 | 0,44 | |
| 5 | 240 | 0,67 | |
| 6 | 280 | 0,62 | |
| 7 | 230 | 0,57 | |
| 8 | 250 | 0,86 | |
| 9 | 280 | 0,47 | |
| 10 | 250 | 0,47 | |
| \bar{n}_{10} | <u>256</u> | <u>0,56</u> | |
| 1 | 240 | 0,46 | 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)- 2-(nicotinoyloxy)- äthan 300 mg/kg p.o. 2 Std. vor Töten <u>p < 0,001</u> |
| 2 | 230 | 0,78 | |
| 3 | 250 | 0,48 | |
| 4 | 250 | 0,70 | |
| 5 | 240 | 0,43 | |
| 6 | 220 | 0,53 | |
| 7 | 250 | 0,74 | |
| 8 | 240 | 0,64 | |
| 9 | 280 | 0,47 | |
| 10 | 260 | 0,48 | |
| \bar{n}_{10} | <u>246</u> | <u>0,57</u> | |

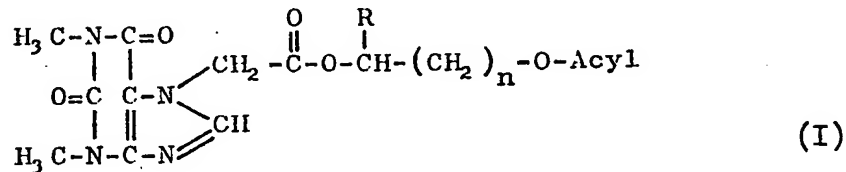
Fortsetzung T a b e l l e VIII

Ratten ♂, 24 Stunden nüchtern, Äthernarkose, Herzpunktion
 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-
 äthan 300 mg/kg p.o., 1, 2, 3, 4 Std. vor Töten

| Freie Fettsäuren | | | |
|---------------------|------------|-------------|---|
| Tier-Nr. | Gewicht/g | μval/ml | |
| 1 | 192 | - | 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan 300 mg/kg p.o. 3 Std. vor Töten <u>p < 0,01</u> |
| 2 | 190 | 0,50 | |
| 3 | 208 | 0,66 | |
| 4 | 188 | 0,51 | |
| 5 | 220 | 0,41 | |
| 6 | 210 | 0,57 | |
| 7 | 195 | 0,64 | |
| 8 | 200 | 0,61 | |
| 9 | 195 | 1,30 | |
| 10 | 215 | 0,98 | |
| \bar{n}_{10} | <u>201</u> | <u>0,69</u> | |
| 1 | 160 | 0,47 | 1-(Theophyllinyl-7-methylen-carboyloxy)-2-(nicotinoyloxy)-äthan 300 mg/kg p.o. 4 Std. vor Töten <u>p < 0,05</u> |
| 2 | 155 | 0,48 | |
| 3 | 150 | 1,01 | |
| 4 | 150 | 0,76 | |
| 5 | 175 | 0,96 | |
| 6 | 175 | 0,42 | |
| 7 | 185 | 1,24 | |
| 8 | 150 | 0,83 | |
| 9 | 160 | 0,57 | |
| 10 | 145 | 0,55 | |
| \bar{n}_{10} | <u>161</u> | <u>0,73</u> | |

- 25 -
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Ester der Theophyllinyl-7-essigsäure der allgemeinen Formel I



in der R Wasserstoff oder die Methylgruppe bedeutet, n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und "Acyl" die Reste Nicotinoyl-, 3-Methylpyrazol-5-carboyl-, 5-n-Butyl-pyridin-2-carboyl-, $\sqrt{2}$ -(4'-Chlorphenoxy)-2-methyl-propionyl-, 2-Acetoxybenzoyl- und Theophyllinyl-7-acetyl- bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

- a) einen Halogenalkylessigsäureester der einen Säurekomponente mit dem Alkalisalz der entsprechenden zweiten Säurekomponente in polaren Lösungsmitteln bei erhöhten Temperaturen umsetzt, oder
- b) das Chlorid der entsprechenden zweiten Säurekomponente mit dem Theophyllinyl-7-essigsäure- ω -hydroxyalkylester in Gegenwart eines Kondensationsmittels in einem Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur umsetzt, oder
- c) Theophyllinyl-7-methylen-carboylchlorid mit einem ω -Hydroxyalkylester der zweiten Säurekomponente in Kondensationsmitteln bei Raumtemperatur reagieren läßt, oder

d) Theophyllinyl-7-essigsäure mit dem Chlormethylester der entsprechenden zweiten Säurekomponente in Gegenwart eines Kondensationsmittels bei Raumtemperatur umgesetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Verfahrensvariante (a) als polares Lösungsmittel Dimethylformamid verwendet.

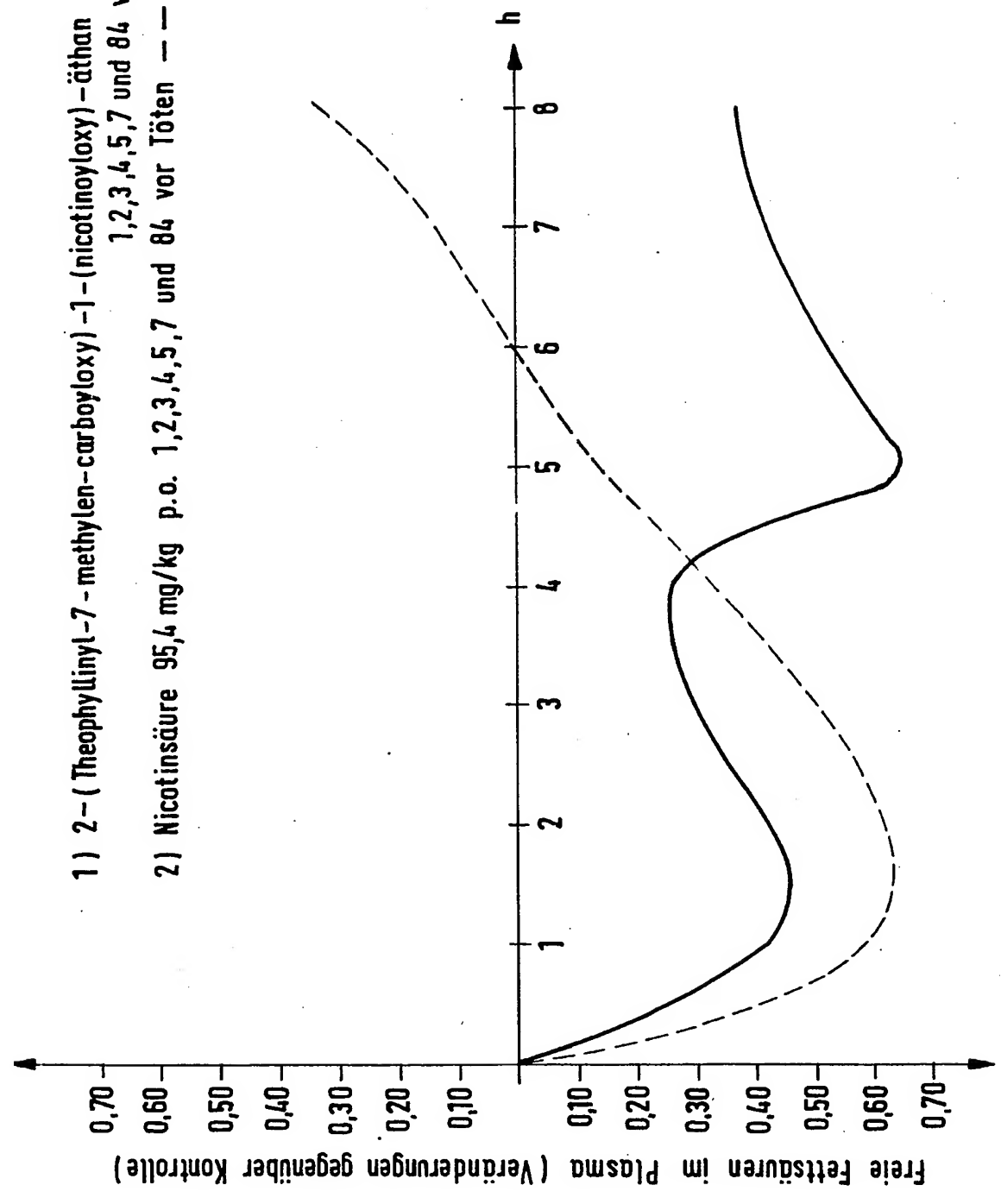
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man bei den Verfahrensvarianten (b), (c) und (d) als Kondensationsmittel Pyridin oder ein Amin, insbesondere Triäthylamin, verwendet.

5. Arzneipräparate, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1, Formel I, als Wirkstoff, gegebenenfalls im Kombination mit pharmakologisch zulässigen Träger- und Hilfsstoffen.

2512886

27

- 1) 2-(Theophyllinyl-7-methylen-carboxyloxy)-1-(nicotinoyloxy)-äthan 300mg/kg p.o.
1,2,3,4,5,7 und 8h vor Töten —
- 2) Nicotinsäure 95,4 mg/kg p.o. 1,2,3,4,5,7 und 8h vor Töten ---



609840/1059

C07D 473-08 AT:24.03.1975 OT:30.09.1976

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.